

*NEUROLEPTICOS Y NEUROTRANSMISORES REVISION BIBLIOGRAFICA

**DRA. ANA MARÍA DEL SAGRADO CORAZÓN
DE JESÚS BÉJAR OJEDA
**DR. CARLOS R. MORENO ALATORRE

RESUMEN

Se hace una revisión bibliográfica de los neurolepticos y neurotransmisores que actúan en las funciones anímicas del ser humano. Se anotan sus características principales y su clasificación, así como su acción farmacológica y las peculiaridades de esta acción, de la que se estudian en especial la de las tres principales sustancias de este grupo: la dopamina, la noradrenalina y la serotonina.

Se describe el mecanismo de acción de cada una de ellas, así como de sus antagonistas y los productos que las inactivan.

Se ha observado que los lugares estereoespecíficos de unión para algunos neurotransmisores, pueden ser ocupados por los neurolepticos, por lo que algunos autores han comenzado a usar el término "receptor neuroleptico", los que pueden actuar como verdaderos antagonistas compositivos de las neurosecreciones que, a su vez, pueden adoptar una conducta agonista o no.

Los neurolepticos actúan como antagonistas alfa-adrenérgicos.

SUMMARY

A bibliographical review is made on neuroleptics and neurotransmitters which effect the animical functions of human beings. Note is taken of their main characteristics, as well as of their pharmacological action and classification, also of their peculiarities. Three main substances of the group are specially studied: dopamine, noradrenaline and serotonin.

The action mechanism of each is described, as well as their antagonists (contraries) and the substances which inactivate them.

It has been observed that stereoespecific places of union in the case of some neurotransmitters may be taken by neuroleptics. For this reason some authors are beginning to coin the expression "neuroleptic receptor". Such substances are able to function as real antagonistic compounds of neurosecretions, which, at their turn, may or not adopt an antagonistic behavior. Neuroleptics function as alpha-adrenergic antagonist.

INTRODUCCIÓN

LAS funciones anímicas del ser humano tienen como substrato anatomofisiológico al sistema nervioso central. En 1937 los trabajos de W. Pape originaron el término "sistema límbico", que se relacionó directamente con las

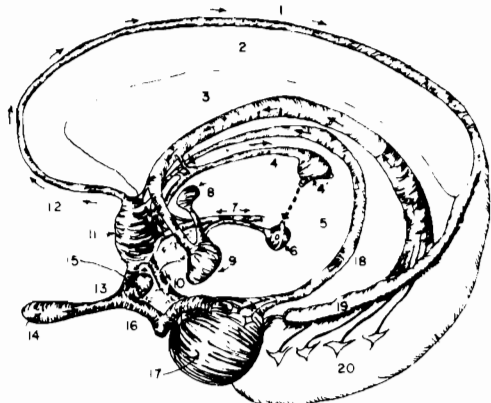
funciones anímicas.¹ Los límites del "sistema límbico" varían según los autores; Alwyn y Jarry incluyen dentro de este sistema a: llingula, tienda del hipocampo, hipocampo, amígdala, área septal, bulbo y tubérculo olfatorio, habénula, núcleos interpedunculares, mesencéfalo límbico y haces de fibras interconectoras; excluye

*Tesis para obtener el título de Anestesiología.

**Departamento de Anestesiología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, IMSS. México, D.F.

hipotálamo, cuerpos mamilares y la corteza granular frontal. Sin embargo, esos órganos interactúan intensamente con el "sistema límbico" (figura 1).

- | | |
|------------------------|-----------------------------------|
| 1 ESTRIA SUPRACALLOSA | 7 HAZ MEDIAL DEL CEREBRO ANTERIOR |
| 2 CUERPO CALLOSO | 8 NUCLEO ANTERIOR AL TALAMO |
| 3 FORNIX | 9 CUERPO MAMILAR |
| 4 ESTRIA MEDIAL | 10 BANDA DIAGONAL DE BROCA |
| 5 TALLO CEREBRAL | 11 SEPTUM |
| 6 NUCLEO INTERPUNCULAR | 12 LOBULO FRONTAL |



- | | |
|--------------------------------|----------------------|
| 13 ESTRIAS OLFATIVAS LATERALES | 17 AMIGDALA |
| 14 BULBO OLFATORIO | 18 ESTRIA TERMINALIS |
| 15 TUBERCULO OLFATORIO | 19 CIRCONVOLUCION |
| 16 ESTRIAS OLFATIVAS MEDIALES | 20 HIPOCAMPO |

Figura 1.

Las funciones anímicas del "sistema límbico" pueden ser explicadas por la existencia de sustancias endógenas denominadas neurotransmisores.² Sobresalen por su importancia bioquímica los siguientes: acetilcolina, noradrenalina dopamina, serotonina (5 H triptamina), histamina, ácido gamma-amino-butírico, nucleótidos cíclicos y endomorfina.^{2, 3} De estos neurotransmisores depende la conducta del ser humano; su distribución en el sistema nervioso central no es homogénea, de esta heterogeneidad también dependen las características de la conducta de individuos normales y aun de patologías anímicas.^{4, 5, 18}

El médico anestesiólogo dispone de recursos farmacológicos que interactúan con los neurotransmisores, por lo que deben considerarse fármacos psicotrópicos.^{1, 6}

En este trabajo se hace una revisión bibliográfica para investigar la relación que tienen estas secreciones con los neurolépticos o tranquilizantes mayores que en la clasificación de las drogas psicotrópicas, corresponden a los psicodélicos.

Características. Estos medicamentos se usaron por primera vez en clínica humana en 1952, Deniker, Harl y Delay, consideran que sólo pueden catalogarse dentro de este grupo a

los productos que tengan las características siguientes:⁷

1. Potente acción sedante central, sin inducción de sueño, pero con un considerable efecto potencializador de las características hipnóticas de otros medicamentos.

2. Reducción de la agitación psicomotora, de la curiosidad y de la agresión en animales.

3. Capacidad de resolver de manera eficaz algunos trastornos psicóticos.

4. Acción fundamental en las estructuras subcorticales con inhibición difusa de la sustancia reticular.

5. Entre los efectos secundarios, manifestaciones diencefálicas y de un síndrome extrapiramidal.

Clasificación. Desde el punto de vista químico las drogas neurolépticas más conocidas se pueden clasificar en tres grupos:^{6, 8}

I	a) Alcaloides de la rawolfia	Reserpina
	b) Benzoquinoleinas	Terrafenancina
II	a) Dimetilpropilfenotiacinas	Clorpromacina
	b) Piperacino-propilfenotiacinas	Proclorperacina
	c) Otras fenotiacinas	Mepicaina
	ch) Tioxantenos	Clorpotixeno
	d) Azafenotiacinas	Protipendil
III	Butirofenonas I	Haloperidol
		Dehidrobenzoperidol

En la actualidad los neurolépticos con mayores aplicaciones clínicas en anestesiología, psiquiatría y neurología, pertenecen al grupo de las butirofenonas, cuyo precursor fue el haloperidol (R-1625) sintetizado por Janss en 1958;⁹ esta droga pronto fue desechada por sus efectos secundarios (extrapiramidalismo grave).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Los efectos de la clorpromacina y otros medicamentos semejantes se denominan "síndrome neuroléptico"; incluyendo disminución de la actividad motora y de emotividad, así como indiferencia a estímulos externos. En grandes dosis cesa la actividad motora espontánea y aparece rigidez y catalepsia.

En el ser humano produce disminución de la habilidad para efectuar tareas que requiere en coordinación motora; como pruebas de precisión con menor efecto en las pruebas puramente intelectuales.

Una prueba clásica para diferenciar entre un neuroléptico y un sedante hipnótico, es la reacción paradigmática. En esta prueba los animales son entrenados para reaccionar a una señal (por lo general un zumbido) a fin de evitar

una descarga eléctrica subsecuente al descender de una plataforma o presionar una palanca; el sedante hipnótico suprime tanto la reacción condicionada, como la no condicionada.

Los neurolepticos suprimen la reacción condicionada sin bloquear la no condicionada.¹

Lo anterior es importante, ya que varios médicos consideran que evitar la reacción condicionada paradigmática es semejante a los síntomas neuróticos, en especial los estados de fobia del ser humano. Por lo mismo, los neurolepticos tienen aplicación clínica exclusivamente en psicóticos y no en neuróticos.^{13, 14} El mismo Jansen sintetizó después un neuroleptico nuevo al cual denominó droperidol o dehidrobenzoperidol, resumiendo en este compuesto las características deseables de los neurolepticos y logró incrementar su potencia y tiempo de acción y al mismo tiempo disminuir los efectos indeseables (extrapiramidalismo).^{10, 27}

La aplicación de este medicamento en anestesiología se debe al profesor J. de Castro (1958) y Mundeller, en la neuroleptoanalgesia tipo II a base de dehidrobenzoperidol y un analgésico central denominado citrato de fentanyl.¹¹

Se ha observado que la actividad neuroleptica de las fenotiacinas es referida como una reducción de la actividad de catecolaminas centrales. Las terminaciones intrarreticulares adrenérgicas del sistema reticular ascendente son deprimidas y hay liberación cortical disminuida de acetilcolina. En contraste con barbitúricos, el despertar se efectúa por estimulación sensorial, pero no por estimulación eléctrica directa de la formación reticular. Los barbitúricos retardan el despertar utilizando cualquier técnica. Esto sugiere que la clorpromacina bloquea la habilidad de las entradas sensoriales para activar el sistema reticular por vía colateral a la formación reticular, pero igual que los barbitúricos no deprimen su retículo.^{1, 14}

Más recientemente, la tendencia ha sido atribuir potencia neuroleptica a la capacidad de esas drogas para bloquear específicamente receptores de otras aminas en general. La relación de la actividad bloqueadora de los receptores de dopamina y noradrenalina se pueden comprobar específicamente mediante pruebas de conducta. Las butirofenonas y la piperazina tienen mayor especificidad por los receptores dopaminérgicos que otras fenotiacinas. Un nuevo grupo de neurolepticos, las difenilbutilaminas, tienen especificidad completa para los receptores dopaminérgicos. Otros investigadores creen además que la eficacia antipsicótica de los neurolepticos depende sólo de la capacidad para bloquear los receptores dopaminérgicos. Esta hipótesis explica por qué los nuevos neurolepticos

son específicos de los receptores dopaminérgicos y se deducen como antipsicóticos específicos y bien pueden desplazar la menor especificidad de la fenotiacina así como la clorpromacina.^{18, 20, 23}

CARACTERÍSTICAS DE ACCIÓN

Considerámos que para lograr una comprensión clara de la interacción entre los neurolepticos y neurotransmisores, es necesario describir brevemente los aspectos básicos que, conforme con la literatura internacional, influyen en las funciones anímicas. Por esta razón, describiremos las características de los neurotransmisores que interesan en nuestra revisión.

Dopamina. Fue postulada como un importante neurotransmisor por Blaschko en 1959. Esta substancia es un precursor de la noradrenalina.^{12, 23}

El metabolismo de la dopamina está íntimamente relacionado con la noradrenalina. La neurona dopaminérgica sintetiza dopamina a partir de la tirosina por acción de la enzima tirosina hidroxilasa y carece de la enzima dopamina beta oxidasa que cataliza el paso de la dopamina a noradrenalina. La dopamina sintetizada en la mitocondria se deposita en vesículas situadas en el axón terminal presináptico; cuando un impulso llega, la dopamina se libera al espacio sináptico y ocupa los receptores dopaminérgicos situados en la membrana de la neurona postsináptica² (figura 2).

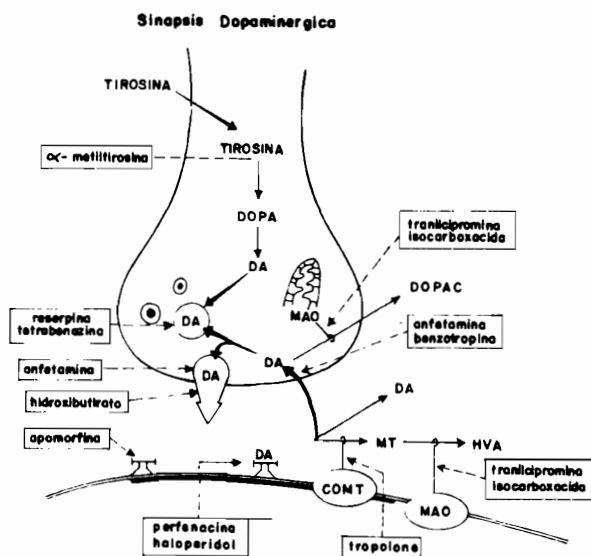


Figura 2.

La liberación de la dopamina es semejante a la de la noradrenalina; la amfetamina es un po-

tente liberador de dopamina, el ácido gamma-amino-butírico y la guanetidina la disminuyen; la reserpina produce liberación de dopamina y noradrenalina, dejándola libre por la acción de enzimas catabólicas y el resultado final es la disminución de estas aminas centrales.¹³

A pesar de la semejanza estructural entre la dopamina y la noradrenalina, existe gran especificidad en sus acciones; cada una tiene sus receptores específicos. Los receptores dopanérgicos se encuentran principalmente en la periferia, en los vasos renales y mesentéricos produciendo vasodilatación. La dopamina no es antagonizada por los bloqueadores alfa y beta adrenérgicos; sin embargo, el bloqueador específico de la dopamina es el haloperidol.^{14, 23}

Existe un contraste entre los efectos de la actividad dopanérgica y adrenérgica a nivel central, que indica especificidad de receptores para estas dos drogas. La apomorfina es un importante estimulante dopanérgico que duplica la potencia de la dopamina. En otras palabras, la apomorfina es capaz de aumentar la sensibilidad de los receptores dopanérgicos centrales mediante el aumento de la duración del efecto dopanérgico.¹

La dopamina se inactiva de la misma manera que la noradrenalina, por degradación enzimática, por consumo y por difusión. El consumo de dopamina es más importante que el de la noradrenalina y es inhibido por la anfetamina y la benzotropina, pero no por antidepresores tricíclicos.²

Una droga bloqueadora a nivel de receptores dopanérgicos postsinápticos es el haloperidol, que por un mecanismo de retroalimentación produce en la neurona presináptica aumento del contenido de dopamina.¹⁴ En contraste, un estimulante dopanérgico ocupando los receptores para la dopamina, disminuye el contenido de dopamina a nivel presináptico (apomorfina, anfetamina).¹

Se conocen tres vías dopanérgicas:

1. Substancia *nigra* en cerebro medio que se extiende a cuerpo estriado y a amígdala. Responsabilizándose de la modulación del control motor extrapiramidal y quizás también de la agresión.

2. Se origina del *tegmentum* del cerebro medio y sigue al través del núcleo de *acumbens* del área central y tubérculo olfatorio.

3. Es una vía corta, se origina en el núcleo arcuato del hipotálamo e inerva la región infundibular del hipotálamo.¹

La agresión es un mecanismo complejo que involucra muchas regiones cerebrales y a ella contribuyen muchos neurotransmisores, uno de los cuales es la dopamina. La exagerada estimulación dopanérgica, en especial en ani-

males con síndrome de privación narcótica, facilita el mecanismo de agresión. Otro efecto que ocurre con los receptores dopanérgicos que son estimulados, es la conducta estereotipada en un patrón a actos repetitivos.

La actividad locomotora en estos patrones estereotipados, está disminuida de manera importante y existe tendencia a la somnolencia con liberación de dopamina. Lo anterior requiere un cuerpo estriado intacto y presumiblemente relacionado con receptores dopanérgicos inervados.

Noradrenalina. En 1931 Cannon informó la liberación de una sustancia semejante a la noradrenalina durante la estimulación simpática, la estructura de esta sustancia se estableció en 1976 cuando Von Euler la identificó como noradrenalina. La síntesis de la alfa metil paratirosina (depletor específico de la noradrenalina) en 1965 por Spector, permitió entender la función de la noradrenalina (figura 3).

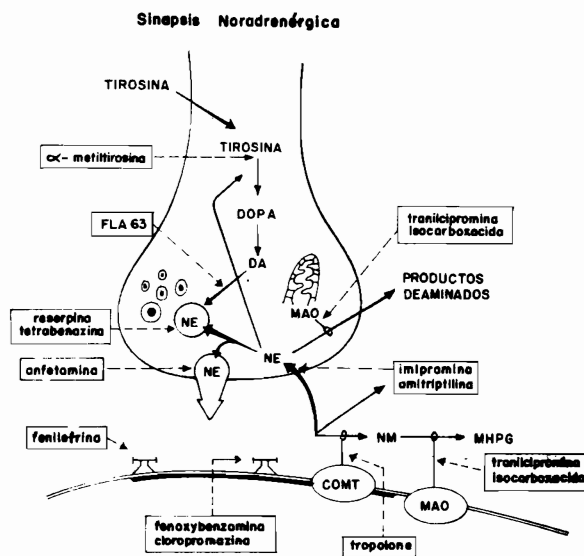


Figura 3.

La síntesis de la noradrenalina es una secuencia de tres reacciones: se inicia con el ácido alfa tirosina, que es transformada por una enzima (tirosina hidroxilasa) en dehidroxifenilalanina (dopa); la tirosina hidroxilasa es inhibida por la alfa metilparatirosina. Cuando la tirosina hidroxilasa es inhibida, el contenido de noradrenalina en el cerebro disminuye debido a la imposibilidad de abastecerlo por síntesis de la misma.²⁴

Esto es referido clínicamente como depresión. La tirosina hidroxilasa puede ser inhibida por mecanismos de retroalimentación con algunos productos finales de la vía de la noradrenalina o competencia de la tirosina hidroxilasa;

esto previene la síntesis excesiva de noradrenalina.^{13, 24}

La segunda etapa de la síntesis es la conversión de dopa a dopamina; la dopamina es un importante neurotransmisor. Esta reacción es regulada por la enzima aromática aminoácido descarboxilasa.

La tercera es la oxidación de dopamina a noradrenalina; la enzima para esta reacción se localiza en la membrana de las vesículas que almacenan noradrenalina en cuerpos sinápticos, algunas drogas, como la 63, inhiben esta vía.

Dos enzimas son capaces de destruir la noradrenalina, la monoaminoxidasa que está en las membranas mitocondriales y es una enzima no específica que metaboliza varios neurotransmisores (los inhibidores de la mono amino oxidasa, tranilcipromina e isocarboxida, ha sido usados como antidepresores) y la enzima catecol o metil transferasa. Esta se encuentra en las células nerviosas alrededor de la mielina y puede ser inhibida por el tropolone.^{13, 23}

Se cree que la liberación de la noradrenalina está afectada por los iones de calcio que acompañan la llegada del potencial de acción.

La liberación de la noradrenalina almacenada es facilitada por la amfetamina. La guanetidina tiene efecto opuesto, bloqueando la liberación aun en presencia del potencial de acción. El almacenamiento de la noradrenalina en las vesículas es impedido por la reserpina, pues disminuye las reservas de la noradrenalina.^{14, 15}

Cuando ésta se libera, en la sinapsis actúa en receptores de la membrana postsináptica. Los receptores adrenérgicos en el sistema nervioso simpático pertenecen a tres grupos: alfa, beta uno y beta dos. Esta división se basa en la diferente susceptibilidad a las drogas bloqueadoras o estimulantes.

La noradrenalina, como las demás aminas centrales, interactúa con otros neurotransmisores; se conoce su antagonismo a nivel del sistema nervioso autónomo con la acetilcolina.^{1, 4}

Se conoce la acción en el sistema nervioso central en el hipotálamo, el sistema límbico y la corteza cerebral, que es un complicado mecanismo responsable del estado anímico de una persona. La falta de esta amina se conoce clínicamente como depresión.

La actividad de la mono-amino-oxidasa implica disminución de noradrenalina por degradación, de manera que la inhibición de esta enzima permite el aumento de la concentración de noradrenalina y consecuentemente un estado anímico satisfactorio. Al referirnos a la dopamina, expresamos que la amfetamina era capaz de estimular su liberación; respecto a la noradrenalina, la amfetamina tiene la misma acción, permitiendo un estado anímico sin depre-

sión pero inducido farmacológicamente. La reserpina se considera un neuroléptico moderado; estimula la liberación de noradrenalina y propicia la disminución de ésta. En pacientes expuestos crónicamente a la reserpina se observan datos anímicos que varían de la tranquilidad a la franca depresión, que son explicados por la disminución de aminas centrales.²⁶

Serotonina. Se aisló en 1953. Cuatro años después Brodie y Shore la identificaron en el sistema nervioso central; la síntesis de 5 hidroxi-triptamina tiene dos etapas a partir del ácido hidroxi-tripofano. El triptofano es convertido por la triptofano 5 hidroxilasa a 5 hidroxi-triptofano. La paraclorofenilalanina es un inhibidor selectivo de la enzima triptofano 5 hidroxilasa, de manera que esta substancia es capaz de causar disminución de serotonina. La segunda etapa de la síntesis de serotonina es la descarboxilación de 5 hidroxi-triptofano para convertirse en serotonina (5 hidroxi-triptamina) por la enzima llamada ácido amino-descarboxilasa que es la misma enzima que convierte la dopa en dopamina, la inhibición de esta enzima disminuye la serotonina y la dopamina¹⁹ (figura 4).

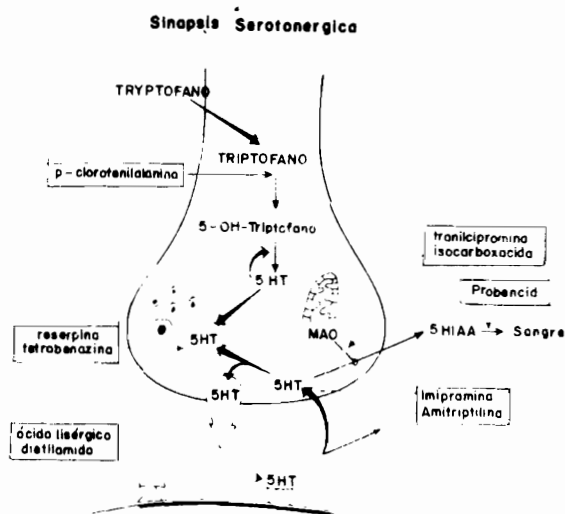


Figura 4.

La serotonina es una substancia semejante a la noradrenalina y dopamina y es metabolizada por la mono-amino-oxidasa. Los inhibidores de la mono-amino-oxidasa protegen a esta substancia y permite el aumento de su concentración en el sistema nervioso central. Además del camino oxidativo producido por la mono-amino-oxidasa existen dos enzimas comunes capaces de degradar la serotonina, la aldehído y la alcohol-deshidroxilasa.¹⁸

La serotonina se localiza en la terminación

nerviosa presináptica dentro de las vesículas; la estimulación de una neurona serotoninérgica produce su liberación al espacio sináptico y ocupa moléculas estereoespecíficas localizadas en la membrana postsináptica, llamada receptores serotoninérgicos.

Los receptores serotoninérgicos se encuentran a nivel periférico y en el cerebro, en la periferia en el músculo liso. Se han encontrado dos clases de receptores (M y B) que son diferentes respecto al tipo de bloqueadores. En el sistema nervioso central también existen dos clases de receptores serotoninérgicos: los E, que modulan el potencial excitatorio postináptico y son bloqueados por la dietilamina del ácido lisérgico. El otro tipo de receptores centrales modulan el potencial inhibitorio postsináptico y no son bloqueados por la dietilamina del ácido lisérgico.^{19, 26}

La liberación de la serotonina es inactiva-

da de manera semejante a la noradrenalina y dopamina mediante tres vías: degradación, consumo y difusión. El consumo de la serotonina es inhibido por algunas sustancias que inhiben el consumo de la noradrenalina.

Recientemente se ha observado que los lugares estereoespecíficos (receptores) de unión para algunos neurotransmisores (dopamina, noradrenalina y serotonina) pueden ser ocupados por los neurolepticos. Algunos autores han empezado a emplear el término "receptor neuroleptico", cuando cualquiera de estos tres tipos de receptores son ocupados por estas drogas.

Por otra parte se refiere que los neurolepticos pueden actuar como verdaderos antagonistas competitivos de las neurosecreciones antes mencionadas las cuales, a su vez, pueden adoptar una conducta agonista o no agonista.

Los neurolepticos se comportan como antagonistas alfa-adrenérgicos.

REFERENCIAS

1. SWONGER, A.K.; CONSTANTINE, L.L.: *Drugs and therapy. A psychotherapist's handbook of psychotropic drugs*. Little Brown and Company. Boston 1976, Pág. 149.
2. IVERSEN, L.L.: *The chemistry of the brain*. Scientific American. 241:118, 1979.
3. GESCHWIND, N.: *Specializations of the human brain*. Cientific American. 241:172, 1979.
4. KETY, S.S.: *Desorders of the human brain*. Cientific American. 241:172, 1979.
5. NALDA, F.M.A.: *De la neuroleptoanalgesia a la anestesia analgésica*. Facultad de Medicina de Salamanca. España. 1974, Pág. 69.
6. DELAY, J.; DENIKER, P.; HARL, M.: *Utilization on therapeutique psychiatrique d'une phenothiazine de action centrale effective*. Annals. Med. Psychol. 100:112, 1952.
7. BRADLEY, P.B.: *Phenothiazine derivatives on phisiological pharmacology*. Edby W.S. Root and F. H. Hofman. Academic Press. New York. 1963, Pág. 315.
8. JANSSEN, P.A.J.: *Chemistry and pharmacology of CNS depressant related to haloperidol. Part I*. J. Med. Pharmaceut. Chem. 1:281, 1959.
9. JANSSEN, C. Y COL.: *The pharmacology of dehidrobenzperidol. A new potent and short acting neuroleptic agent chemically related to haloperidol*. Arz. Forsch. 13:205, 1963.
10. DE CASTRO, J.; MUNDELLER, P.: *Dehidrobenzperidol et phentanyl deux aresthesiques mouveaux qui apportent de nouvelles possibilites a la neuroleptanalgesie I*. Europ. Congr. Anesth. Viena. 1962. Pág. 115.
11. ANDÉN, N.E.; DAHLSTROM, A.; FUXE, K.; LARSEN, K.; OLSON, L.; VNGERSTEDT, U.: *Ascending monoamine neurons to the toncephalan en diencephalan*. Acta Physiol. Scand. 67: 313, 1966.
12. COOPER, J.R.; BLOOM, F.E.; ROTH, R.H.: *The biochemical basis of neuropharmacology. (2nd. ed.)* Oxford University. Press. New York. 1974, Pág. 331.
13. GRENELL, R.G.: *Mechanisms of action of psychotherapeutic and related drugs*. Ann. New York Acad. Sci. 66:826, 1967.
14. RECHA, R.H.; MORRE, K.E.: *An introduction to psychopharmacology*. Raven. New York. 1974, Pág. 411.
15. JHONN, H.: *Changen in dopamine synthesis rate in the supersensitivity phase after treatment whith a single dose of neuroleptics psychopharmacology*. 51:205, 1977.
16. WILLIAMS, C.: *Dopamine receptor binding and adenylate cyclase actvity in mouse striatal tissue in the supersensitivity phase after neuroleptic treatment*. Psychopharmacol. 59:211, 1978.
17. JOSSE, E.; LEYSEN, W.; GOMMEREN, A.; ADURON, P.M.: *Distinction between dopaminergic and serotonergic components of neuroleptic binding sites in limbic brain areas*. Bioch. Pharmac. 22:447, 1978.
18. LEYSEN, J.E.; LADURON, P.M.: *A serotonergic component of neuroleptic receptors*. Janssen Pharmaceutics Research Laboratories. Belgium. Arch. Int. Pharmacodyn. 230,337 1977, Pág. 230.
19. KENNETH, D.; STAHL, W.; VAN BEVER, P.; ERIC, J.S.: *Receptor affinity and pharmacological potency of a series of narcotic analgesic, antidiarrheal and neuroleptic drugs*. European Journal of Pharmacol. 46:199, 1977.
20. BRENDA, C.; ROBERT, J.; NAYLOR RICHARD, T.O.: *Behavioural correlates of modified dopaminergic/anthicholinergic responses following cronic tratment whith neuroleptic agents of differing activity spectra*. European Joral of Pharmacology. 48:29, 1978.
21. STANLEY, T.; PHILIP, S.: *Neuroleptic receptors in calf caudate solubilization by digitonin*. European Journal of Pharmacol. 52:151, 1978.
22. PEROUTKA, S.J.; GREENBERG, A.D.C. U' PRICHARD; SNYDER, S. H.: *Neuroleptic drug interactions with norepinephrine alpha receptor binding dities in rat brain*. Neuropharmacol. 16:549, 1977.
23. LADURON, P.M.; JANSSEN, P.F.M.; LEYSEN, J.E.: *Characterization of specific in vivo binding of neuroleptic drugs in rat brain*. Life Sciences. 23:581, 1978.
24. BRENDA, C.; ROBERT, J.: *Neuroleptic interaction with the serotonineric-dopaminergic mechanism in the nucleus accumbens*. J. Pharm. Pharmac. 30:257, 1978.
25. LEYSEN, J.E.; GOMMEREN, W.: *Different kinetic properties of neuroleptic receptor binding in the rat striatum and frontal cortex*. Life Sciences. 23:447, 1978.